

Синтез моно- и дизамещенных 1,3,4-оксадиазолов (микрообзор)

Наталья В. Симурова^{1*}, Елена И. Майборода¹

¹ Национальный университет пищевых технологий,
ул. Владимирская, 68, Киев 01601, Украина; e-mail: n.v.simurova@gmail.com

Поступило 28.02.2019
Принято после доработки 3.04.2019



Представлен краткий обзор публикаций за последние пять лет, посвященных синтезу моно- и дизамещенных 1,3,4-оксадиазолов.

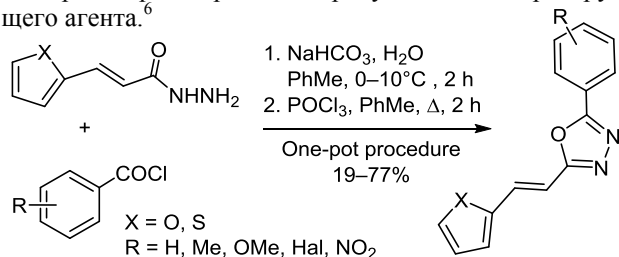
Введение

Производные 1,3,4-оксадиазола проявляют противовоспалительную, противовирусную, антимикробную, анальгетическую и противоопухолевую активность.¹ В современной клинической практике уже применяются антиретровирусные и противораковые препараты, ключевым структурным элементом которых является 1,3,4-оксадиазольный цикл.² Этот гетероцикл можно рассматривать в качестве биоизомера карбоновых кислот, амидов и сложных эфиров.³ За последнее время количество публикаций, посвященных синтезу и

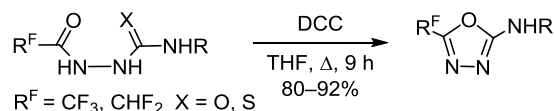
изучению свойств производных 1,3,4-оксадиазолов, значительно возросло. Этой теме посвящено также несколько обзорных статей.⁴ В данном микрообзоре кратко представлены современные тенденции синтеза моно- и дизамещенных 1,3,4-оксадиазолов: использование новых дегидратирующих агентов в классической циклизации гидразидов, семикарбазидов и тиосемикарбазидов, применение реакций окислительной циклизации, рециклизации и некоторых многокомпонентных реакций для построения гетероцикла.

Новые дегидратирующие агенты

Общим методом синтеза 2,5-дизамещенных 1,3,4-оксадиазолов является дегидратационная циклизация гидразидов, семикарбазидов, тиосемикарбазидов под действием достаточно агрессивных агентов, таких как POCl₃.⁵ Для получения дизамещенных оксадиазолов смесь ацил- или арилгидразина и соответствующей карбоновой кислоты либо ее хлорангида нагревают в инертном растворителе в присутствии дегидратирующего агента.⁶



Недавние исследования показали возможность проведения подобной циклизации в более мягких условиях. В частности, Млостонь и сотр.⁷ осуществили гетероциклизацию три- и дифторацетилованных семикарбазидов и тиосемикарбазидов, применив в качестве дегидратирующего реагента дициклогексилкарбодиимид. Это позволило с высокими выходами получить такие 2-ариламино-5-фторалкил-1,3,4-оксадиазолы, синтез которых традиционным путем не удавался.



Наталья В. Симурова – доцент кафедры пищевой химии Национального университета пищевых технологий (Киев, Украина). Кандидатскую диссертацию, выполненную под руководством проф. А. Д. Синицы, защитила в 1995 г. в Институте органической химии НАН Украины. Круг научных интересов включает химию гетероциклических соединений, химию производных трехвалентного фосфора, а также медицинскую химию.



Елена И. Майборода – доцент кафедры пищевой химии Национального университета пищевых технологий (Киев, Украина). Кандидатскую диссертацию, выполненную под руководством проф. А. И. Толмачева, защитила в 2002 г. в Институте органической химии НАН Украины. Круг научных интересов включает синтез биологически активных кислород- и азотсодержащих гетероциклических соединений, химию полиметиновых красителей.

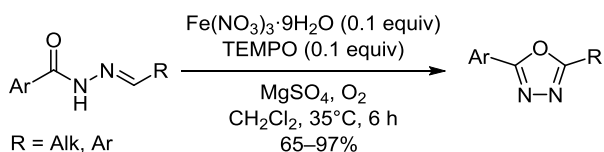
Новые дегидратирующие агенты (окончание)

Дизамещенные 1,3,4-оксадиазолы были также получены из ароматических карбоновых кислот и бензоилгидразинов с использованием в качестве катализатора Al_2O_3 , нано- $\gamma\text{-Al}_2\text{O}_3$, ASA ($\text{Al}_2\text{O}_3\text{-H}_2\text{SO}_4$).⁸ Авторы использовали зеленый протокол: реакции проводились без растворителя, а микроволновое облучение позволило значительно сократить время реакции.

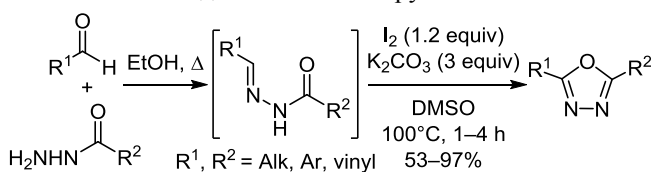
В качестве альтернативы традиционным дегидратирующим агентам описано применение бисульфата цетилтриметиламмония в глубоко эвтектическом растворителе.⁹ Отмечены простота и экологичные аспекты процедуры, превосходные выходы продуктов реакции.

Окислительная циклизация

Окислительная циклизация *N*-ацилгидразонов является относительно новым удобным методом синтеза 2,5-дизамещенных 1,3,4-оксадиазолов. Этому методу посвящено значительное количество публикаций.^{10–18} Так, сообщалось об использовании в подобной циклизации каталитической системы Fe(III)–TEMPO, что позволило получать целевые продукты в мягких условиях и с высокими выходами.¹⁰



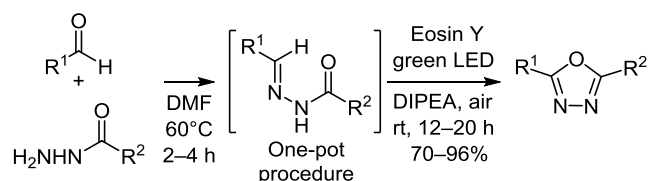
Для того чтобы избежать использования металлов, в качестве окислителя с успехом был применен молекулярный иод в присутствии K_2CO_3 .^{11,12} Хуанг и соотр.¹¹ указали на возможность синтеза целевых дизамещенных оксадиазолов из неочищенных субстратов, полученных конденсацией альдегидов и гидразидов, с отличными выходами в масштабируемых количествах.



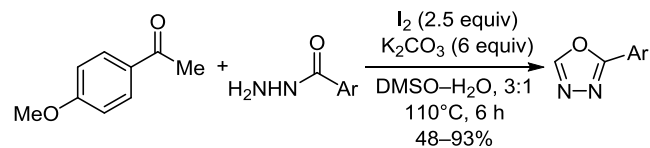
Как показано в других работах, молекулярный бром также может служить окислителем в данной циклизации.¹³ В качестве окислителя использована и система $\text{IBX-Br}^-\text{N}^+\text{Et}_4$.¹⁴

Экологически безопасный способ получения 2,5-дизамещенных 1,3,4-оксадиазолов предложен в работе индийских авторов и заключается в окислительной циклизации *N*-бензоилгидразонов водным раствором H_2O_2 в присутствии каталитического количества иода при комнатной температуре.¹⁵

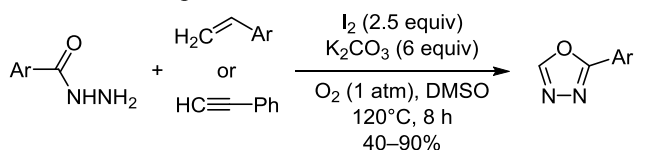
Первый пример окислительной циклизации ацилгидразонов в условиях фоторедокс-процесса также представлен индийскими авторами.¹⁶ Реакцию инициирует видимый свет и фотокатализатор эозин Y.



Новая стратегия синтеза монозамещенных 1,3,4-оксадиазолов предложена Гао и соотр.¹⁷ Она заключается во взаимодействии метилкетонов с арилгидразидами в присутствии избытка иода и K_2CO_3 , при котором происходит иодирование кетона с последующим окислением продукта по Корнблему в соответствующий 2-арил-2-оксоацетальдегид, конденсация с гидразидом и гетероциклизация. Завершает процесс деацилирование образовавшегося 2-ароил-1,3,4-оксадиазола под действием K_2CO_3 .

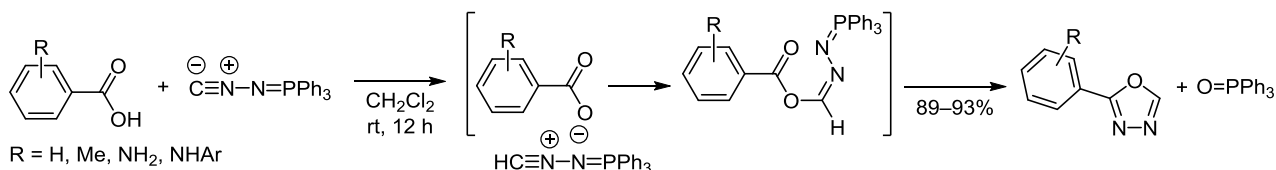


Как показал Фан и соотр.,¹⁸ в подобных условиях арилгидразиды реагируют также со стиrolами и фенол-ацетиленом, что расширяет границы метода. Обе группы исследователей^{17,18} отмечают, что использование K_2CO_3 в качестве основания способствует разрыву связи C–C и образованию оксадиазольного цикла.

**Внутримолекулярная аза-циклизация Виттига**

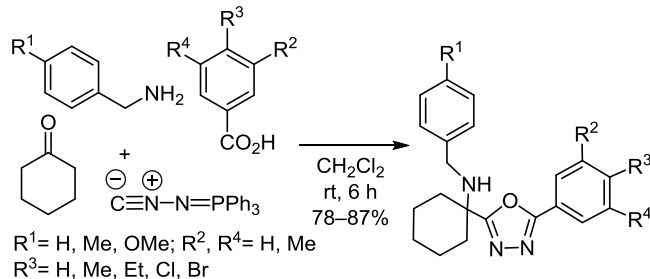
В ряде работ продемонстрирована возможность использования внутримолекулярной аза-циклизации Виттига для получения 1,3,4-оксадиазолов.¹⁹ Так, Карими и соотр.^{19a} осуществили синтез 2-арил-1,3,4-оксадиазолов

реакцией ароматических карбоновых кислот с (*N*-изоцианимино)трифенилфосфораном, генерируемым *in situ*. Отмечены мягкие условия реакции и превосходные выходы целевых продуктов.

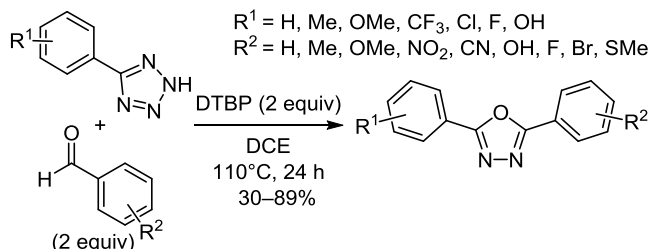


Внутримолекулярная аза-циклизация Виттига (окончание)

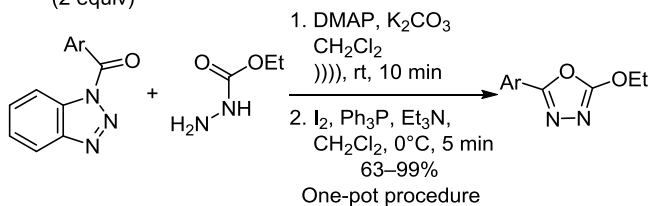
Введение (*N*-изоцианимино)трифенилфосфорана в многокомпонентную реакцию с участием карбоновой кислоты, бензиламина, карбонильного соединения (циклогексанона,^{19b} пиррол-2-карбальдегида^{19c}) позволило получить более широкий ряд производных 1,3,4-оксадиазола с различными функциональными группами.

**Реакции рециклизации**

Еще один подход к получению 2,5-диарил-1,3,4-оксадиазолов заключается в промотируемом ди-*трет*-бутилпероксидом (DTBP) радикальном *N*-ацилировании арилтетразолов ароматическими альдегидами с последующим элиминированием молекулы азота и гетероциклизацией.²⁰ Получено 34 соединения с выходами 30–89%.



5-Арил-2-этокси-1,3,4-оксадиазолы были получены с практически количественными выходами из *N*-ацилбензотриазолов и этилкарбазата.²¹ Реакция проходит стадии *N*-ацилирования бензотриазола и последующей дегидратационной циклизации в присутствии $\text{Ph}_3\text{P-I}_2$ как дегидратирующего агента.

**Список литературы**

- (a) Bansal, S.; Bala, M.; Suthar, S. K.; Choudhary, S.; Bhattacharya, S.; Bhardwaj, V.; Singla, S.; Joseph, A. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *80*, 167. (b) Altintop, M. D.; Sever, B.; Turan-Zitouni, G.; Kaplancikli, Z. A.; Özdemi, A. *Eur. J. Med. Chem.* **2018**, *155*, 905. (c) Banerjee, A. G.; Das, N.; Shengule, S. A.; Srivastava, R. S.; Shrivastava, S. K. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, *101*, 81. (d) Kumar, B.; Kumar, A.; Beheraand, A. K.; Raj, V. *J. Cell Sci. Ther.* **2016**, *7*, 233.
- (a) Savarino, A. *Expert Opin. Invest. Drugs* **2006**, *15*, 1507. (b) James, N. D.; Growcott, J. W. *Drugs Future* **2009**, *34*, 624.
- Mohammed, I.; Kummetha I. R.; Singh G.; Sharova, N.; Lichinchi, G.; Dang, J.; Stevenson, M.; Rana, T. M. *J. Med. Chem.* **2016**, *59*, 7677.
- (a) Boström, J.; Hogner, A.; Llinàs, A.; Wellner, E.; Plowright, A. T. *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 1817. (b) Patel, K. D.; Prajapati, S. M.; Panchal, N. S.; Patel, H. D. *Synth. Commun.* **2014**, *44*, 1859. (c) Palit, R.; Saraswat, N.; Sahoo, J. *Int. Res. J. Pharm.* **2016**, *7*, 1.
- (a) Mutchu, B. R.; Kotra, V.; Onteddu, S. R.; Boddapati, S. N. M.; Bollikolla, H. B. *Chemistry Africa* **2019**, *2*, 15. (b) Padmavathi, V.; Reddy, G. S.; Mohan, A. V. N.; Mahesh, K. *ARKIVOC* **2008**, (xvii), 48. (c) Farshori, N. N.; Rauf, A.; Siddiqui, M. A.; Al-Sheddi, E. S.; Al-Oqail, M. M. *Arabian J. Chem.* **2017**, *10*, S2853.
- (a) Kudelko, A.; Wróblowska, M. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 3252. (b) Fershtat, L. L.; Kulikov, A. S.; Ananyev, I. V.; Struchkova, M. I.; Makhova, N. N. *J. Heterocycl. Chem.* **2016**, *53*, 102.
- Mlostoń, G.; Objalska, E.; Żurawik, A.; Heimgartner, H. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2016**, *52*, 133. [Химия гетероцикл. соединений **2016**, *52*, 133.]
- Teimouri, A.; Salavati, H.; Chermahini, A. N. *Acta Chim. Slov.* **2014**, *61*, 51.
- More, P. A.; Gadilohar, B. L.; Shankarling, G. S. *Catal. Lett.* **2014**, *144*, 1393.
- Zhang, G.; Yu, Y.; Zhao, Y.; Xie, X.; Ding, C. *Synlett* **2017**, 1373.
- Yu, W.; Huang, G.; Zhang, Y.; Liu, H.; Dong, L.; Yu, X.; Li, Y.; Chang, J. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 10337.
- Niu, P.; Kang, J.; Tian, X.; Song, L.; Liu, H.; Wu, J.; Yu, W.; Chang, J. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 1018.
- (a) Gurunanjappa, P.; Kariyappa, A. K. *Curr. Chem. Lett.* **2016**, *5*, 109. (b) Renuka, N.; Vivek, H. K.; Pavithra, G.; Kumar, K. A. *Russ. J. Bioorg. Chem.* **2017**, *43*, 197. [Биооргани. химия **2017**, 207.]
- Kumar, D.; Pilania, M.; Arun, V.; Mishra, B. *Synlett* **2014**, 1137.
- Majji, G.; Rout, S. K.; Guin, S.; Gogoi, A.; Patel, B. K. *RSC Adv.* **2014**, *4*, 5357.
- Yadav, A. K.; Yadav, L. D. S. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 2065.
- Gao, Q.; Liu, S.; Wu, X.; Zhang, J.; Wu, A. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 2960.
- Fan Y.; He, Y.; Liu, X.; Hu, T.; Ma, H.; Yang, X.; Luo, X.; Huang, G. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 6820.
- (a) Karimi, F.; Souldozi, A.; Jazani, N. H. *J. Chem. Pharm. Res.* **2015**, *7*, 1028. (b) Ramazani, A.; Ahmadi, Y.; Fattahi, N.; Ahankar, H.; Pakzad, M.; Aghahosseini, H.; Rezaei, A.; Fardood, S. T.; Joo, S. W. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2016**, *191*, 1057. (c) Rouhani, M.; Ramazani, A.; Joo, S. W. *Ultrason. Sonochem.* **2015**, *22*, 391.
- Wang, L.; Cao, J.; Chen, Q.; He, M. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 4743.
- Wet-osot, S.; Phakhodee, W.; Pattarawarapan, M. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 9923.